



TITLE:

自由27 サル肝における β 遮断薬の
立体選択的代謝に関与する酸化酵
素と抱合酵素の諸性質(V 共同利用
研究 2.研究成果)

AUTHOR(S):

成松, 鎮雄; 浅岡, 一雄

CITATION:

成松, 鎮雄 ...[et al]. 自由27 サル肝における β 遮断薬の立体選択的代謝に関与する酸化酵素
と抱合酵素の諸性質(V 共同利用研究 2.研究成果). 豊長類研究所年報 1998, 28: 110-110

ISSUE DATE:

1998-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/165087>

RIGHT:

霊長類の血液凝固、線溶系

井手-西村章子、丸山征郎（鹿児島大学医学部
・臨床検査医学）

近年、心筋梗塞や脳梗塞など血液凝固-止血異常が生活習慣病としての位置づけが強まり、こうした疾病の研究モデルとしてヒトに類似する生物学的特性を備えたサル類の実験動物としての認識が高まっている。しかしながら、これまでサル類の血液凝固系および線溶系因子に関する基礎的な検討が充分行われていないのが現状である。そこで、今回3種類の汎用マカク類（サル、日本ザル、アカゲザル、カニクイザル）について血液凝固および線溶系因子のうち12種の機能因子（Fgn, D-dimer, AT-III, TM, TAT, PIC, PC, TFPI, prothrombin, F.VII, FIX, F.X）を測定しヒトのそれらと比較検討した。その結果、これらマカク類は基本的にヒトと同様の凝固・線溶システムを使っていることが明らかになり、ヒトの止血凝固異常や血栓症の格好な実験モデルであることが明らかとなった。また、個別的には、測定した因子の中でヒトとサルで明らかな種特性を示すケースや、サルの種間差を示すものも認められた。

サル肝における β 遮断薬の立体選択的代謝に関与する酸化酵素と抱合酵素の諸性質
成松鎮雄（岡山大・薬・衛生化学）、
浅岡一雄（京都大・霊長研・分子生理）

光学活性薬物の立体選択的薬物代謝反応の分子機構を解明するために、 β 遮断薬 Propranolol (PL) のサル肝細胞下面分による酸化反応とそれに引き続く硫酸抱合反応に関与する酵素の性質を検討し、ヒトと比較した。即ち成熟雄ニホンザル肝及びヒト肝よりミクロソーム画分(Ms)と細胞質画分(Cs)を調製した。次いでPL エナンチオマーを基質として、Ms と NADPH 生成系存在下に反応させ、生成した代謝物を HPLC で定量した。その結果、基質濃度 5 μ M を用いた時、サル肝 Ms により PL から芳香環4位水酸化体(4-OH-PL)が主代謝物として生成し、続いて側鎖 N-脱 isopropyl 化体(NDP)、5位水酸化体(5-OH-PL)の順で生成した。さらに、この条件での各代謝物生成活性には $R(+)<S(-)$ のエナンチオマー選択性が観察された。興味深いことに PL 酸化成績体生成活性の様相はヒトと一致したが、エナンチオマー選択性はヒト $R(+)>S(-)$ とは逆であった(Figure)。硫酸抱合反応としては PL の主代謝物 4-OH-PL と Cs 画分を活性硫酸存在下に反応させ生成した芳香環4位の硫酸抱合体を HPLC で定量した。4-OH-PL 硫酸抱合のエナンチオマー選択性 $R(+)>S(-)$ と共に、本反応には低基質濃度領域で働き熱に対し不安定な酵素と、高基質濃度領域で働き熱に比較的安定な酵素の2種類が関与する点で、サルとヒトが一致した。以上の結果より、PL 代謝反応におけるエナンチオマー選択性は酸化反応ではヒトとサルで異なるが、それに引き続く硫酸抱合反応では良い一致が見られた。この酸化反応における選択性の相違は、CYP2D 酵素の性質の違いに起因する可能性がある。

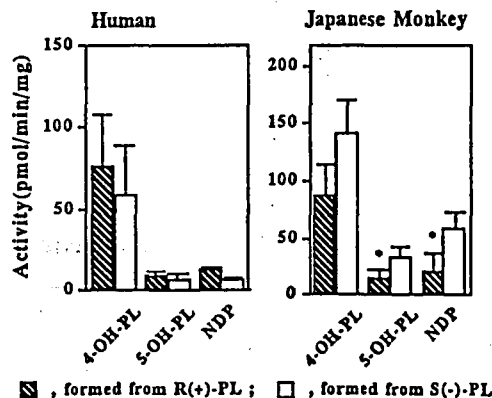


Figure Enantioselectivity in the oxidation of PL by liver microsomes from human and Japanese monkey. Each value represents the mean \pm S.D. (n=4). *p<0.05 [from S(-)].